

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHMIDT, Werner
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Postfach 1525
D-56605 Andernach
ALLEMAGNE

EINGANG LTS-PAT

19. Mai 2000

li.

Date of mailing (day/month/year) 11 May 2000 (11.05.00)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 1998/103			
International application No. PCT/EP99/08042	International filing date (day/month/year) 23 October 1999 (23.10.99)	Priority date (day/month/year) 03 November 1998 (03.11.98)	
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,CN,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

BR,CA,CZ,EP,HU,IL,IN,MX,NZ,PL,RU,TR,ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 11 May 2000 (11.05.00) under No. WO 00/25762

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 1998/103

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Vorrichtung für eine transdermale und phonophoretische Kombinationsbehandlung und ihre Verwendung in einem Verfahren zur medizinischen Anwendung

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Lohmannstraße 2
D-56626 Andernach
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:
02632/992362

Telefaxnr.:
02632/992387

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Hille, Thomas
Am Moogsberg 2A
D-56567 Neuwied
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):
DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):
DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☒ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Schmidt, Werner
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Postfach 1525
D-56605 Andernach
DE

Telefonnr.:
02362/992362

Telefaxnr.:
02632/992387

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.</i>	
<p>Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p> <p>Hehn, Bernhard Zaybachstraße 34 55128 Mainz</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input checked="" type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p>Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</p>	<p>Diese Person ist:</p> <p><input type="checkbox"/> nur Anmelder</p> <p><input type="checkbox"/> Anmelder und Erfinder</p> <p><input type="checkbox"/> nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</p>
Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
<p>Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten <input type="checkbox"/> alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> nur die Vereinigten Staaten von Amerika <input type="checkbox"/> die im Zusatzfeld angegebenen Staaten</p>	
<p><input type="checkbox"/> Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.</p>	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

Regionales Patent

- ☐ AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☐ EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):


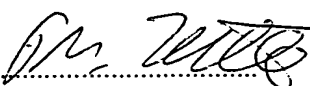
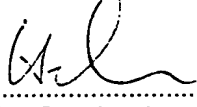
- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input type="checkbox"/> AL Albanien | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenien | <input type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input type="checkbox"/> CU Kuba | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estland | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland | <input type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input type="checkbox"/> HR Kroatien | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesien | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input type="checkbox"/> IS Island | <input type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kasachstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- ☐
- ☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 03. November 1998 (03.11.1998)	198 50 517.5	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
<input type="checkbox"/> Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist) * Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.				
Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE				
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchen- behörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):		Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):		
ISA /		Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Staat (oder regionales Amt)
Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE				
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:		Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:		
Antrag	: 4	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung		
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	: 11	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht		
Ansprüche	: 4	3. <input checked="" type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 40874		
Zusammenfassung	: 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift		
Zeichnungen	:	5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: 1		
Sequenzprotokollteil der Beschreibung	:	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:		
Blattzahl insgesamt	: 20	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):		8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form		
		9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auflühren):		
		Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch		
Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS				
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.				
				
Schmidt, Werner		Hille, Thomas		Hehn, Bernhard

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> einge- gangen: <input type="checkbox"/> nicht ein- gegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Aktenzeichen des Anmelders
oder Anwalts 1998/103

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Anmelder

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR EUR 102,-- T

2. RECHERCHENGEBÜHR EUR 945,-- S

Die internationale Recherche ist durchzuführen von
(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig,
ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr

Die internationale Anmeldung enthält 20 Blätter.

umfaßt die ersten 30 Blätter EUR 413,-- b1

_____ x _____ = _____ b2

Anzahl der Blätter
über 30 Zusatzblattgebühr

Addieren Sie die in Feld b1 und b2 eingetragenen
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld B ein EUR 413,-- B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält 18 Bestimmungen.

10 x EUR 95,-- = EUR 950,-- D

Anzahl der zu zahlenden

Bestimmungsgebühr

Bestimmungsgebühren (maximal 10)

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen

Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein EUR 1363,-- I

(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der internationalen Gebühr um 75%.
Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende
Gesamtbetrag 25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (ggf.) P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN

Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge,
und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein EUR 2410,--

INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

☐ Abbuchungsauftrag (siehe unten)

☐ Bankwechsel

☐ Kupons

☒ Scheck

☐ Barzahlung

☐ Sonstige (einzeln angeben):

☐ Postanweisung

☐ Gebührenmarken

ABBUCHUNGSAUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

Das Anmeldeamt/ _____ ☐ wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.

☐ (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

☐ wird beauftragt, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbelegs und seine Übermittlung an das Internationale Büro der WIPO von meinem laufenden Konto abzubuchen.

Kontonummer

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Unterschrift

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 27 FEB 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T 11


Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LTS 1998/103 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08042	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/10/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/11/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 15/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 23.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Krajewski, D Tel. Nr. +49 89 2399 8472



THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-50 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 19 - 37, 50.

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 19 - 37, 50 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08042

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	3 - 6, 16, 17, 18, 19 - 37, 41 - 43
	Nein: Ansprüche	1, 2, 7 - 15, 38 - 40, 44, 46 - 49, 50
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	3 - 6, 16, 17, 18, 19 - 37, 41 - 43
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1 - 18, 38 - 49
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ad III.:

1. Die Ansprüche 19 - 37 und 50 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Ad V.:

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1: US-A-4 767 402
D2: WO 90 01971 A
D3: SHOZO MIYAZAKI ET AL, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL
BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, Bd. 40,
Nr. 10, 1. Oktober 1992 (1992-10-01), Seiten 2826-2830, XP000324877
ISSN: 0009-2363
- 1.1 D1 offenbart die Verbesserung der transdermalen Arzneimittelgabe mittels Ultraschall (Spalte 2, Z. 29 - 34). Die Ultraschallanwendung erfolgt direkt nach der Arzneimittelgabe. Sie wird über ein wäßriges oder anorganisches Gel durchgeführt. Möglich ist auch die Abgabe über ein Wirkstoffpflaster (Spalte 4, Z. 12 - Spalte 5, Z. 31; Ansprüche 1 - 8). Die Ultraschallbehandlung entspricht der Ultraschallbehandlung der Anmeldung (Ansprüche 2, 6 - 13, 20, 24 - 33). Bei Testuntersuchungen an Ratten mit Manitol oder Inulin wurde die Wirkstoffabgabe nach Applikation über einen längeren Zeitraum beobachtet (siehe Bsp. 2 und insbesondere Fig. 4).
- 1.2 D2 offenbart eine verbesserte Arzneimittelabgabe im Innenmundraum über die Mundschleimhaut durch Ultraschall (Ansprüche, S. 6, Z. 19 - S. 10, Z. 22; S. 8, Z. 19 - S. 9, Z. 24; Ansprüche 1 - 15).
- 1.3 D3 offenbart den Effekt einer Ultraschallbehandlung bei einer transdermalen Indomethacingabe. Eine Salbe wird aufgetragen und dann der Arzneimittelübergang mit und ohne Applikation von Ultraschall bestimmt (Fig. 1 - 3; Tabellen I - III; siehe auch Zusammenfassung). Die Behandlung schließt somit eine Anfangsphase mit Ultraschallapplikation und eine Dauerphase ein, in der die Salbe auf der Haut verbleibt. Es wurde auch der Einfluß der Dauer der

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Ultraschallbehandlung auf den Wirkstoffübergang untersucht. Bei Applikation länger als 20 min wurde der Übergang schwächer als bei kürzerer Applikation (Tabelle III).

2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

- 2.1 Die vorliegende Anmeldung umfaßt die unabhängigen Ansprüche 1 (Verwendung), 19 (Verfahren), und 50 (Verwendung).

Gemeinsames Merkmal aller Ansprüche ist die transdermale Verabreichung eines Wirkstoffes. Die Verabreichung umfaßt eine Anfangsphase, in der eine Ultraschallbehandlung durchgeführt wird und eine daran anschließende Dauerphase ohne Ultraschallbehandlung.

Anspruch 38 ist auf die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gerichtet.

- 2.2 Unabhängiger Anspruch 1

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 ist durch D3 vorweggenommen (siehe Punkt 1.3)

Gleicher Einwand gilt für die von Anspruch 1 abhängigen Ansprüche 2, 7 - 15.

- 2.3 Unabhängiger Anspruch 19

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 19 wie auch der davon abhängigen Ansprüche 20 - 37 ist nicht durch den zitierten Stand der Technik vorweggenommen.

- 2.4 Unabhängiger Anspruch 38

Der Gegenstand des Anspruchs 38 ist durch D1, D2 und D3 vorweggenommen (siehe 1). Gleiches gilt auch für die davon abhängigen Ansprüche 39 - 40 (D1); 44 (D3) und 46 - 49 (D1 und D2).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß es der Anspruch auf eine Vorrichtung gerichtet ist, die für den angegebenen Zweck geeignet sein muß.

Darüberhinaus fallen nach Ansicht der Prüfungsbehörde unter "TTS" (siehe S. 6, Z. 5 - 10 der Beschreibung) "eine Arzneistoff enthaltende Vorrichtung bzw. Darreichungsform....." nach Ansicht der Prüfungsbehörde alle Systeme, die einen Arzneistoff enthalten und auf die Haut aufgetragen werden, z. B. auch Salben. Die Systeme in D2 können auch transdermal verwendet werden (S. 8, Z. 19 - S. 9, Z. 12).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2.5 Unabhängiger Anspruch 50

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 50 ist durch D3 vorweggenommen.

3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

3.1 Pflastersysteme zur Wirkstoffabgabe in der transdermalen Therapie sind allgemein bekannt. Diese Pflastersysteme werden üblicherweise in einer Dauerphase getragen.

Aus D1 - D3 ist es bekannt, daß durch die Verwendung von Ultraschall die lag-Zeit bei der transdermalen/transbuccalen Therapie verkürzt werden kann (siehe 1). D1 und D2 weisen insbesondere darauf hin, daß die bekannten

Pflastersysteme bei der Utraschallanwendung verwendet werden können.

Es wird deshalb als für den Fachmann insbesondere in Hinblick auf D1 als naheliegend gesehen, wenn er eine verkürzte lag-Zeit erreichen möchte, die übliche Tragweise von Pflaster/Transdermalen Systemen mit einer Ultraschallbehandlung zu beginnen.

Es kann gegenwärtig nicht gesehen werden, welcher überraschende Effekt bei der Verwendung eines Pflasters, das einen nicht in D1 genannten spezifischeren Wirkstoff oder Aufbau enthält, erreicht werden kann. Dieser Einwand wird für alle Ansprüche erhoben, die nicht neuheitsschädliche vorweggenommen sind.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

4.1 Der Gegenstand der Ansprüche 38 - 49 erfüllt die Voraussetzungen des Artikels 33(4) PCT.

4.2 Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1 - 18 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

F ENT COOPERATION TREA

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 13 June 2000 (13.06.00)	
International application No. PCT/EP99/08042	Applicant's or agent's file reference 1998/103
International filing date (day/month/year) 23 October 1999 (23.10.99)	Priority date (day/month/year) 03 November 1998 (03.11.98)
Applicant HILLE, Thomas et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 15 May 2000 (15.05.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Claudio Borton Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LTS 1998/103 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/08042	International filing date (day/month/year) 23 October 1999 (23.10.99)	Priority date (day/month/year) 03 November 1998 (03.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70		
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15 May 2000 (15.05.00)	Date of completion of this report 23 February 2001 (23.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/08042

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-11, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-50, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/08042

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 19-37,50

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19-37,50
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See annex

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08042

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

1. Claims 19-37 and 50 relate to a subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, a report is not established for the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08042

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	3-6, 16, 17, 18, 19-37, 41-43	YES
	Claims	1, 2, 7-15, 38-40, 44, 46-49, 50	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	3-6, 16, 17, 18, 19-37, 41-43	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-18, 38-49	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The report makes reference to the following documents:

D1: US-A-4 767 402

D2: WO-A-90/01971

D3: SHOZO MIYAZAKI ET AL, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, Vol. 40, No. 10, 1 October 1992 (1992-10-01), pages 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363.

- 1.1 D1 discloses the use of ultrasound to improve the transdermal administration of drugs (column 2, lines 29-34). Ultrasound is used directly after the drug has been administered, the latter via an aqueous or inorganic gel. It is also possible to release the drug via a plaster containing the active substances (column 4, line 12 - column 5, line 31; Claims 1-8). The ultrasound treatment does not correspond to the ultrasound treatment in the application (Claims 2, 6-13, 20, 24-33). When manitol or insulin were tested on rats, the release of the active ingredients following application was observed over a fairly long period of time (see Ex. 2 and in particular Fig. 4).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 1.2 D2 discloses how ultrasound can be used to improve the release of drugs in the inside of the mouth via the mouth mucous membrane (claims, p. 6, line 19 - p. 10, line 22; p. 8, line 19 - p. 9, line 24; Claims 1-15).
- 1.3 D3 discloses the effects of an ultrasound treatment during a transdermal dosage of indomethacin. An ointment is applied and then the transfer of the drug with and without the application of ultrasound is determined (Fig. 1 - 3; Tables I-III; see also the abstract). The treatment thus comprises an initial phase with the application of ultrasound and a longer phase in which the ointment remains on the skin. The influence of the duration of the ultrasound treatment on the transfer of the active substances was also examined. With applications of longer than 20 minutes the transfer was weaker than with shorter applications (Table III).
- 2. Novelty (PCT Article 33(2))**
- 2.1 The present application comprises the independent Claims 1 (use), 19 (method) and 50 (use). The feature common to all the claims is the transdermal administration of an active substance. Administration comprises an initial phase in which ultrasound treatment is carried out and a subsequent longer phase without ultrasound treatment. Claim 38 concerns the device for carrying out the method.
- 2.2 Independent Claim 1
The subject matter of independent Claim 1 is anticipated by D3 (see point 1.3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The same objection applies to Claims 2 and 7-15 which are dependent on Claim 1.

2.3 Independent Claim 19

The subject matter of independent Claim 19 and that of Claims 20-37 which are dependent thereon is not anticipated by the cited prior art.

2.4 Independent Claim 38

The subject matter of Claim 38 is anticipated by D1, D2 and D3 (see 1). The same also applies to Claims 39-41 (D1), 44 (D3) and 46-49 (D1 and D2) which are dependent thereon.

The applicant's attention is drawn to the fact that the claim concerns a device which must be suitable for the purpose indicated.

Furthermore, in the opinion of the Examining Authority, "TTS" (see p. 6, lines 5-10 of the description) "a device or administration method containing a medical substance..." includes all systems that contain a medical substance and can be applied to the skin, for example, also ointments. The systems in D2 can also be used transdermally (p. 8, line 19 - p. 9, line 12).

2.5 Independent Claim 50

The subject matter of independent Claim 50 is anticipated by D3.

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

- 3.1 Plaster systems for dosing active substances are generally known in transdermal therapy. These plaster systems are usually worn in a longer phase. It is known from D1-D3 that ultrasound can be used to reduce the lag-time in transdermal/transbuccal

THIS PAGE BLANK (USPTO)

therapy (see 1). D1 and D2 indicate in particular that the known plaster systems can be used in ultrasound treatment. With respect to D1, it is therefore considered obvious for a person skilled in the art seeking to achieve a shorter lag-time to begin the normal application method of plaster/transdermal systems with an ultrasound treatment.

It is not apparent at present what surprising effect can be achieved by using a plaster containing an active substance or composition more specific than that named in D1. This objection applies to all of the claims which are not anticipated in a manner that is prejudicial to novelty.

4. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

- 4.1 The subject matter of Claims 38-49 meets the requirements of PCT Article 33(4).
- 4.2 The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1 to 18 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture a drug for a new medical application.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/70, A61M 37/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/25762 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08042 (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Oktober 1999 (23.10.99) (30) Prioritätsdaten: 198 50 517.5 3. November 1998 (03.11.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogsberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). HEHN, Bernhard [DE/DE]; Zaybachstrasse 34, D-55128 Mainz (DE). (74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: DEVICE FOR A TRANSDERMAL AND PHONOPHORETIC COMBINATION THERAPY AND THE USE THEREOF IN A METHOD FOR MEDICAL APPLICATION (54) Bezeichnung: VORRICHTUNG FÜR EINE TRANSDERMALE UND PHONOPHORETISCHE KOMBINATIONSBEHANDLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN EINEM VERFAHREN ZUR MEDIZINISCHEN ANWENDUNG (57) Abstract <p>The invention relates to a combination therapy by TTS and simultaneous initial ultrasound treatment and the subsequent use of the TTS without additional ultrasound treatment. The treatment is characterized in that it shows an effect without or with only little delay. This form of therapy is especially advantageous for treating strong or chronic pains. The invention relates to a corresponding device and the use of suitable pharmaceutical substances.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung bezieht sich auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Eine entsprechende Vorrichtung und die Verwendung der dafür geeigneten Arzneistoffe wird beschrieben.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Vorrichtung für eine transdermale und phonophoretische
Kombinationsbehandlung und ihre Verwendung in einem Verfahren zur
medizinischen Anwendung.**

Die Erfindung betrifft die transdermale Applikation von Arzneistoffen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger, anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung des TTS ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen.

Den zweifellos grossen Vorteilen, die die transdermale Applikation von Arzneistoffen (pharmazeutischen Wirkstoffen, Pharmaka) aufweist, steht oft als Nachteil nicht nur die qualitative und quantitative Limitierung der Arzneistoffmenge gegenüber, die über die Haut aufgenommen werden kann, sondern auch, dass die Resorption durch die Haut nur mit grosser zeitlicher Verzögerung einsetzt. Dem Fachmann ist bekannt, dass die Haut kein Resorptionsorgan ist, sondern vielmehr die Aufgabe hat, das Eindringen von Fremdkörpern, also auch von Arzneistoffen, zu verhindern.

Da dem Fachmann dieser Tatbestand bekannt ist, wurde der Begriff der sogenannten lag-time geprägt. Hierunter versteht man die Zeit, die zwischen der ersten Applikation eines transdermal applizierbaren Arzneimittels (z. B. eines TTS) und dem ersten Auftreten einer messbaren Plasmakonzentration bzw. dem ersten Auftreten der erwarteten physiologischen Wirkung des Pharmakons liegt. Diese lag-time ist dann besonders kritisch, wenn ein Arzneistoff nicht nur chronisch zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum appliziert werden soll, sondern wenn gleichzeitig auch gefordert ist, dass seine Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Applikation des Arzneimittels eintritt, z. B. bei der Gabe von zentral wirksamen Schmerzmitteln.

Zwar lässt sich die nachteilige lag-time dadurch umgehen bzw. verkürzen, dass man bei der erstmaligen Applikation eines TTS zusätzlich ein Arzneimittel mit schneller Wirkstofffreisetzung verabreicht, z. B. eine orale Arzneiform oder eine intravenöse Injektion. Eine solche kombinierte Applikation verschiedenartiger Arzneimittel ist jedoch

nicht unproblematisch, da der Sinn eines TTS in der systemgesteuerten Arzneistoffabgabe liegt. Das bedeutet, dass der Wirkstoff eben nicht schnell freigesetzt werden soll.

- 5 Daher wurde gleichzeitig mit Beginn der Entwicklung der Therapien mittels dermalen bzw. transdermalen Applikation nach Wegen gesucht, die Penetrationsfähigkeit bzw. Penetrationsgeschwindigkeit von Pharmaka durch die Haut zu erhöhen. Ein Lösungsansatz wurde zunächst in der Entwicklung von Penetrationsförderern (Enhancern) gesehen, die den Arzneimitteln zur dermalen bzw. transdermalen
- 10 Applikation zugefügt werden. Diese Substanzen verändern zumindest für einen kurzen Zeitraum tieferliegende Hautstrukturen und können in ungünstigen Fällen zu unerwünschten Nebeneffekten führen.

- Andere Möglichkeiten zur Erhöhung der Resorptionsrate von Arzneistoffen bestehen im
- 15 Entfernen des Stratum corneums durch Laserbehandlung oder durch wiederholtes Aufkleben und Abreißen von Klebestreifen, dem sogenannten Stripping. Diese beiden Behandlungsmethoden verkürzen zwar ebenfalls die lag-time, bei diesen Verfahren ist jedoch nachteilig, dass nicht nur das erwünschte Penetrieren des Arzneistoffs, sondern dass auch ein unerwünschtes Eindringen anderer Bestandteile des Arzneimittels, sowie
- 20 von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzsporen in den menschlichen Körper erleichtert wird.

- Ein weiterer Weg, die dermale Resorptionsgeschwindigkeit zu verbessern, besteht in der Anwendung von Strom. Dieses unter dem Begriff Iontophorese bekannte Verfahren
- 25 kann, wie dem medizinischen Fachmann bekannt ist, nicht schmerzfrei angewandt werden.

- Ebenfalls nicht schmerzfrei angewandt werden kann das sogenannte Stachelpflaster. Diese Form eines dermalen Arzneimittels wird mit Kanülen, die die Hornhaut
- 30 durchdringen, am Körper fixiert. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch die Kanülen, die gleichzeitig als Fixierhilfe dienen. Es ist offensichtlich, dass hierbei nicht mehr von dermalen Applikation im klassischen Sinne des Wortes die Rede sein kann, sondern von subkutaner Injektion eines Arzneistoffs, mit all ihren bekannten Nachteilen (Notwendigkeit von sterilen Kanülen, keine protahierte Abgabe etc.).

Eine auf den ersten Blick interessante Alternative stellt die sogenannte Phonophorese oder Sonophorese dar. Darunter versteht man die Einschleusung von Arzneistoffen durch die lebende Haut in darunter gelegene Gewebe mittels Ultraschall. Über eine Anzahl von verschiedenen Studien in Orthopädie und Sportmedizin hinaus ist eine
5 routinemässige therapeutische Anwendung nicht bekannt.

In den meisten in-vivo Studien wurden als aktive Prinzipien Vitamine wie Thiamin und Ascorbinsäure, Antiphlogistica, Insulin, Antibiotica, Chemotherapeutica und Lokalanästhetica eingesetzt. Als Applikationsform wurden dabei Lösungen oder
10 halbfeste Formulierungen wie Salben und Gele verwendet, die mit stationären Ultraschallquellen kombiniert wurden.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von dermalen oder transdermalen therapeutischen Systemen (TTS, z. B. vom Reservoir- oder Matrixtyp) in
15 Kombination mit einer Ultraschallquelle. Es ist bislang nicht bekannt, dass in-vivo Studien dieser Art durchgeführt wurden.

Die Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneimittels und eines Verfahrens für die transdermale Verabreichung von Arzneistoffen, wobei die oben
20 geschilderte lag-time so weit verkürzt wird, dass die physiologische Wirkung des Arzneistoffs nach transdermaler Applikation unmittelbar bzw. mit einer akzeptablen, d. h. wesentlich verkürzten lag-time einsetzt.

Weiterhin besteht die Aufgabe darin, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Verfügung
25 zu stellen, um Patienten mit chronischen Schmerzen eine Dauerbehandlung mit zentral wirksamen Analgetika zu ermöglichen, die ohne bzw. mit sehr kurzer lag-time beginnt. Gleichzeitig sollen die Nachteile der im Stand der Technik bekannten sonophoretischen Vorrichtungen und Verfahren vermieden werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine Vorrichtung zur transdermalen
30 Therapie, die ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) mit einem darin enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff und eine Ultraschallquelle umfasst. Eine besondere Ausführungsform dieser Vorrichtung enthält einen Wirkstoff, der eine derart geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit (Permeationsgeschwindigkeit) besitzt,
35 dass die alleinige Applikation eines solchen TTS nicht zur Erreichung einer

physiologischen Wirkung ohne bzw. innerhalb einer akzeptablen, d. h. ausreichend kurzen lag-time führt. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Vorrichtung zusätzlich ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung, z. B. ein Kontaktgel.

5 Durch die Erfindung wird weiterhin ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs, insbesondere eines mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, zur Verfügung gestellt, das die Schritte:

1.) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,

10 2.) die Behandlung dieses auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, sowie

3.) das Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung

umfasst.

15 In einer besonderen Ausführungsform wird ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel, z. B. ein Kontaktgel nach dem Aufkleben des den Wirkstoff enthaltenen Pflasters auf die Haut auf dieses Pflaster aufgetragen. Die besagte Anfangsphase beginnt unmittelbar nach Applikation des Pflasters auf der Haut des
20 Patienten.

Die Erfindung beschreibt weiterhin eine neuartige Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs zur Herstellung eines Arzneimittels, welches in einer Transdermaltherapie zur Anwendung kommt, bei der in einer Anfangsphase eine
25 Ultraschallbehandlung des applizierten Arzneimittels erfolgt und während einer nachfolgenden Dauerphase der Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung aus diesem Arzneimittel an und durch die Haut des Patienten abgegeben wird.

Schliesslich stellt die Erfindung eine neue Verwendung von Ultraschall zur Verfügung,
30 die in einer transdermalen Therapie zum Einsatz kommt. Hierbei wird der Ultraschall in einer Anfangsphase auf das applizierte TTS übertragen, während in einer nachfolgenden Dauerphase die weitere Behandlung mit Ultraschall abgesetzt wird. Auch hier kann in einer besonderen Ausführungsform die zusätzliche Verwendung eines Kontaktgels eine verbesserte Entfaltung des Ultraschalls auf dem Hautareal unter
35 dem TTS ermöglichen.

Die vorliegende Erfindung ist um so erstaunlicher, als in der Patentliteratur zwar zahlreiche sonophoretische Systeme beschrieben sind, in denen die Nachteile der Ultraschallbehandlung, z. B. die fehlende Transportfähigkeit, genannt werden, jedoch
5 keine Berücksichtigung finden. Es überrascht daher keinesfalls, dass ein sonophoretisches System bisher aufgrund dieser Nachteile weder Eingang in die praktisch angewendeten ärztlichen Therapieformen gefunden hat, noch dass die Zulassung eines sonophoretischen Systems beantragt oder erteilt wurde.

10 Die Kombinationsbehandlung mittels TTS und einer anfänglichen Behandlung durch Ultraschall, ggf. mit Kontaktgel, sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung stellt somit ein völlig neues Konzept zur Dauerbehandlung eines Patienten dar, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Grundsätzlich kann diese Therapieform bei jeder
15 Dauerbehandlung, die eine kontinuierliche Wirkstoffresorption erfordert, eingesetzt werden. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform bei der Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Die gestellte Aufgabe wird somit in optimaler Weise gelöst.

20 Im nachfolgenden sollen die verwendeten Fachbegriffe näher erläutert werden.

Dem Fachmann ist der Begriff Arzneimittel (engl.: medicament) bekannt. Hierunter versteht man Stoffe oder Stoffgemische für die Human- oder Tiermedizin. Sie bestehen aus dem oder den pharmazeutische Wirkstoffen (Arzneistoff, Pharmakon) sowie
25 weiteren üblichen Bestandteilen, die diesen Wirkstoff pharmazeutisch verwendbar machen.

Die pharmazeutischen Wirkstoffe, die erfindungsgemäss genutzt werden können, sind solche, die transdermal applizierbar sind. Insbesondere zählen auch die transdermal
30 applizierbaren Wirkstoffe dazu, die eine vergleichsweise geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit besitzen und folglich bei ihrer transdermalen Anwendung eine hohe lag-time verursachen.

Zur Applikation auf der Haut oder auf Schleimhäuten (z. B. Nase, Auge, Mund, Magen) sind Salben, die Gele von plastischer Verformbarkeit darstellen, geeignet, ebenso Pasten, die als Salben mit hohem Feststoffanteil bezeichnet werden können.

- 5 Unter einem transdermalen therapeutischen System (TTS) soll nach Zaffaroni "eine Arzneistoff enthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt" (zitiert nach Heilmann, therapeutische Systeme - Konzept und Realisation programmierter
- 10 Arzneiverabreichung, 4. Auflage, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart 1984, Seite 26) verstanden werden, wobei im vorliegenden Fall der Anwendungsort die Haut ist. Der Aufbau von transdermalen Systemen ist dem Fachmann bekannt, z. B. aus Y. W. Chien: "Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems", in: Transdermal Controlled Systemic Medications, ed. by Y. W. Chien, Marcel Dekker,
- 15 Inc., New York 1987.

Schutzrechte, in denen der grundsätzliche Aufbau beschrieben wird, sind beispielsweise DE 33 15 272, DE 38 43 239, EP 261 402, US 3,598,122. Wird ein transdermales therapeutisches System auf die Haut eines Patienten appliziert, so soll

20 der Wirkstoff abgegeben werden, um beim Patienten topisch (d. h. lokal oder regional) oder systemisch wirksam zu werden. Arzneiformen dieser Art werden bereits therapeutisch genutzt. Sie sind meist schichtenförmig aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir, ggf. mit einer zusätzlichen die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrollierenden Membran und

25 einer wieder ablösbaren Schutzschicht, die vor der Applikation zu entfernen ist. Als Wirkstoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Steuermembran auf der Haut appliziert eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen. Stoffe mit lokaler Wirkung sind z. B. Antitranspirantia, Fungizide, Bakterizide und Bakteriostatika. Stoffe mit systemischer Wirkung sind beispielsweise Antibiotika, Hormone, Antipyretika,

30 Antidiabetika, Koronardilatoren, herzwirksame Glykoside, Spasmolytika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Migränemittel, Corticoide, Kontrazeptiva, Antirheumatika, Anticholinergika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vasodilatoren, Antikoagulantien und Analgetika.

Mit Analgetika sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Arzneistoffe gemeint, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern oder unterdrücken. Hierzu zählen insbesondere zentral angreifende, stark wirkende Analgetika (Hypnoanalgetika, Opiate). Zu dieser Gruppe von pharmazeutischen Wirkstoffen zählen u. a. Morphin, Heroin und weitere Derivate des Morphins; Dihydromorphin-Derivate wie Hydromorphon, Oxycodon; Morphinan-Derivate wie Levorphanol, Buprenorphin; Analgetika der Pethidin-Gruppe wie Pethidin, Ketobemidon; Methadon und Derivate wie Levomethadon, Dextromoramid; Fentanyl und seine Derivate; Benzomorphan-Derivate wie Pentazocin; und Phenylaminocyclohexenyl-Derivate wie Tilidin.

Es liegt auf der Hand, dass die praktische Anwendung der vorliegenden Erfindung von besonderer Bedeutung für die Gabe von Analgetika ist, da es im akuten Schmerzzustand für den Patienten unzumutbar ist, bis zum Ende der lag-time zu warten, bis die Wirkung des Arzneimittels einsetzt. In einem solchen Fall kommt als akzeptable lag-time ein Zeitraum von bis zu wenigen Minuten in Frage.

Mit einem die Übertragung von Ultraschall verbessernden Mittel ist ein Stoff oder eine Stoffmischung gemeint, der die Ausbreitung von Ultraschallwellen ermöglicht, erleichtert oder eine Intensitätsabschwächung vermindert oder verhindert. Zu solchen Stoffen bzw. Stoffgemischen zählen z. B. Kontaktgele wie z.B. Kontaktgel gemäss DAB 10.

Die erfindungsgemässe Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfasst ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und eine Schallquelle für Ultraschall. In einer besonderen Ausführungsform enthält die Vorrichtung weiter ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung. Ein solches, die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel ist z. B. ein wässriges Kontaktgel. In weiteren Ausführungsformen enthält das TTS eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers, eine poröse Schicht oder eine Schicht aus einem Hydrogel. Die Vorrichtung kann als pharmazeutischen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum enthalten. Der in der erfindungsgemässen Vorrichtung enthaltene Wirkstoff kann aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine

Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt sein.

Die erfindungsgemässe Vorrichtung kann eine Ultraschallquelle enthalten, die
5 Ultraschall in einem Frequenzbereich von 20 kHz bis 10 MHz erzeugt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Ultraschall in einem Frequenzbereich von 40 kHz bis 1 MHz erzeugt. In einer besonders bevorzugten Vorrichtung wird Ultraschall in einem Frequenzbereich von 800 kHz bis 1 MHz erzeugt. Die Intensität des verwendeten Ultraschalls liegt zwischen 0,1 und 3 W/cm².

10 Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche eine Anfangsphase, bei der als Folge einer Ultraschallbehandlung der transdermal
15 applizierbare Wirkstoff eine erhöhte Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und eine nachfolgende Dauerphase umfasst, bei der der transdermal applizierbare Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die Haut abgegeben wird. In einer besonderen Ausführungsform ist das Arzneimittel ein Transdermales Therapeutisches Systems (TTS). Ein solches TTS kann eine druckempfindliche
20 Haftkleberschicht, eine poröse Schicht oder eine Hydrogelschicht besitzen.

In einer besonderen Ausführungsform kann die transdermale Therapie dadurch gekennzeichnet sein, dass sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt. In einer bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die
25 Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten.

30 In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz, besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz, ausgeführt.

Erfindungsgemäss wird die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm² ausgeführt. In einer bevorzugten Form der Erfindung wird die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin verwendet. In einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel eingesetzt, was z. B. ein wässriges Kontaktgel sein kann.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, welches die Schritte:

- a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
- b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, und
- c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung

umfasst.

In einer Ausführungsform stellt das im Verfahren verwendete Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) dar. Geeignete Pflaster können eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber, eine poröse Schicht oder eine Schicht enthaltend ein Hydrogel, enthalten. Das erfindungsgemässe Verfahren besitzt eine Anfangsphase, die sich über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten, bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten, besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten und ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt. Die anschliessende Dauerbehandlung kann sich über einen Zeitraum von einem bis mehreren, z. B. 3 oder 7 Tagen erstrecken.

In einer Ausführungsform des Verfahrens wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz und in einer besonders bevorzugten Ausführungsform mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt. Erfindungsgemäss wird in dem Verfahren die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm² ausgeführt.

In dem Verfahren kann zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen verbesserndes Mittel auf das auf der Haut des Patienten haftende Pflaster aufgebracht werden. Ein solches die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel kann ein wässriges Kontaktgel sein.

In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird dieses zur Behandlung von Schmerzen angewendet. Bei diesen Schmerzen kann es sich um chronische und / oder akute Schmerzzustände handeln.

In einer Ausführungsform des Verfahrens ist der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum. In einer weiteren Ausführungsform dieses Verfahrens wird der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt.

Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung von Ultraschall zur Erhöhung der Hautdurchdringungsgeschwindigkeit eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs abgesetzt wird.

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel erläutert :

Je ein Buprenorphin enthaltendes TTS, wie in der DE 39 39 376 beschrieben, wird auf ein Stück Humanhaut geklebt. Haut und TTS werden auf eine sogenannte Franz'sche Diffusionszelle plaziert. Ein TTS, im weiteren Probe A genannt, wird mit Kontaktgel, Carbopol DAB 10, bestrichen. Diese Probe A wird 15 Minuten lang mit Ultraschall behandelt (Gerät: Nemectroson, Modell 2, der Fa. Nemectroson GmbH, Karlsruhe; Intensität 1,5 Watt/cm², Betriebsart 10 %, 100 kHz). Die Probe B wird nicht mit Ultraschall behandelt.

Nach 1 bzw. 2 bzw. 3 Stunden wird im Akzeptormedium der Franz'schen Diffusionszelle die Konzentration von Buprenorphinbase bestimmt und daraus die Resorptionsrate ermittelt. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 1 abgebildet. Man erkennt deutlich, dass im Fall der 15-minütigen Behandlung mit Ultraschall die Resorptionsrate innerhalb der ersten Stunde um den Faktor 40 erhöht ist.

Tabelle 1: Penetration von Buprenorphin aus einem TTS durch Humanhaut mit (Probe A) und ohne (Probe B) anfänglicher Ultraschallbehandlung.

Proben- bezeichnung	Kumulierte Buprenorphinpermeation [in µg/mm ²]		
	nach 75 min	nach 135 min	nach 195 min
Probe A	4,46	7,94	8,48
Probe B	0,173	0,182	0,261

Der Versuch wurde zweimal wiederholt, wobei dieses Ergebnis, d. h. das gleiche Verhältnis der Resorptionsraten auch bei den entsprechenden Proben 2A und 2B bzw. 3A und 3B gefunden wurde.

Als Ergebnis dieser Versuche wurde gezeigt, dass aufgrund der Ultraschallbehandlung in der Anfangsphase nach der Applikation der Buprenorphin enthaltenden Pflaster auf die Haut:

1. die Hautdurchdringungsgeschwindigkeit dieses transdermal applizierten pharmazeutischen Wirkstoffs erhöht, und
2. die lag-time gegenüber dem in der Anfangsphase nicht mit Ultraschall behandelten Pflaster deutlich verkürzt wurde.

Patentansprüche

1. Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer
Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Anwendung in der transdermalen Therapie, welche
 - a) eine Anfangsphase, bei der als Folge einer Ultraschallbehandlung der
transdermal applizierbare Wirkstoff eine erhöhte
Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und
 - b) eine nachfolgende Dauerphase, bei der der transdermal applizierbare
Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die
Haut abgegeben wird,umfasst.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein Transdermales
Therapeutisches Systems (TTS) darstellt.
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine druckempfindliche
Haftkleberschicht besitzt.
4. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine poröse Schicht besitzt.
5. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine Hydrogelschicht besitzt.
6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase über einen
Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über
einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase besonders
bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.
9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders
bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer
Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit
einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung besonders
bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz
ausgeführt wird.
13. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer
Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm² ausgeführt wird.

14. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt wird.
15. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
- 5 16. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon, Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, 10 Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt wird.
17. Verwendung nach Anspruch 1, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel eingesetzt wird.
18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.
- 15 19. Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, umfassend die Schritte:
 - a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
 - b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall 20 während einer Anfangsphase, und
 - c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung.
20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System darstellt.
- 25 21. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber enthält.
22. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine poröse Schicht enthält.
23. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht enthaltend ein Hydrogel enthält.
- 30 24. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.
25. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
26. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase besonders bevorzugt 35 über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.

27. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
28. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
- 5 29. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
30. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
- 10 31. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm² ausgeführt wird.
32. Verfahren nach Anspruch 19, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen verbesserndes Mittel auf das auf der Haut haftende Pflaster aufgebracht wird.
- 15 33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.
34. Verfahren nach Anspruch 19 zur Behandlung von Schmerzen.
35. Verfahren nach Anspruch 34, wobei es sich bei den Schmerzen um chronische und/oder akute Schmerzzustände handelt.
- 20 36. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
37. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin,
- 25 der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt ist.
38. Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfassend
- 30 a) ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und
- b) eine Schallquelle für Ultraschall.
39. Vorrichtung nach Anspruch 38, weiterhin enthaltend ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung.
40. Vorrichtung nach Anspruch 39, wobei das die Übertragung von Ultraschall
- 35 verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.

41. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers enthält.
42. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine poröse Schicht enthält.
43. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine Schicht aus einem Hydrogel enthält.
44. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei der Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
45. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon, Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt ist.
46. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall in einem Frequenzbereich von 20 kHz bis 10 MHz erzeugt wird.
47. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall bevorzugt in einem Frequenzbereich von 40 kHz bis 1 MHz erzeugt wird.
48. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall besonders bevorzugt in einem Frequenzbereich von 800 kHz bis 1 MHz erzeugt wird.
49. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall mit einer Intensität von 0,1 bis 3 W/cm² erzeugt wird.
50. Verwendung von Ultraschall zur Erhöhung der Hautdurchdringungsgeschwindigkeit eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, dadurch gekennzeichnet, dass
- a) in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und
- b) in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs abgesetzt wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 99/08042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 767 402 A (KOST JOSEPH ET AL) 30 August 1988 (1988-08-30) column 4, line 12 -column 5, line 41	1-14, 17-36, 50
Y	column 6; example 2	15
A	page 7, line 59 -page 8, line 28 claims 1-8, 12 figures 3-5	37-49
X	WO 90 01971 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 8 March 1990 (1990-03-08) claims 10, 12, 13, 15, 18	38, 39, 46-49
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2000

Date of mailing of the international search report

09/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

onal Application No
PCT/EP 99/08042

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHOZO MIYAZAKI ET AL: "EXTERNAL CONTROL OF DRUG RELEASE AND PENETRATION. VI. ENHANCING EFFECT OF ULTRASOUND ON THE TRANSDERMAL ABSORPTION OF INDOMETHACIN FROM AN OINTMENT IN RATS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, vol. 40, no. 10, 1 October 1992 (1992-10-01), pages 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363 page 2826 -page 2827 page 2828, line 38 -page 2829, line 60	15
P, X	WO 99 39763 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 12 August 1999 (1999-08-12) page 15, line 7 - line 21 claims 1-3, 6-8, 31, 32, 35, 37, 38	38-44, 46-49
A	US 5 115 805 A (GUY RICHARD H ET AL) 26 May 1992 (1992-05-26) column 4, line 32 -column 8, line 16 page 3, line 35 -page 4, line 9	1-37, 50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4767402 A	30-08-1988	CA 1324051 A	09-11-1993
		EP 0275284 A	27-07-1988
		JP 1500247 T	02-02-1989
		JP 2710281 B	10-02-1998
		WO 8800001 A	14-01-1988
		US 4948587 A	14-08-1990
WO 9001971 A	08-03-1990	US 4948587 A	14-08-1990
WO 9939763 A	12-08-1999	AU 3287699 A	23-08-1999
US 5115805 A	26-05-1992	AT 148001 T	15-02-1997
		AU 656519 B	09-02-1995
		AU 7488391 A	18-09-1991
		CA 2075624 A,C	24-08-1991
		CA 2196746 A	24-08-1991
		DE 69124365 D	06-03-1997
		DE 69124365 T	28-05-1997
		EP 0515566 A	02-12-1992
		EP 0736305 A	09-10-1996
		ES 2097206 T	01-04-1997
		FI 923743 A	20-08-1992
		JP 2695986 B	14-01-1998
		JP 6501855 T	03-03-1994
		NO 923254 A	19-08-1992
		NZ 237197 A	24-04-1997
		PT 96856 A	29-11-1991
		WO 9112772 A	05-09-1991
		US 5323769 A	28-06-1994
		US 5636632 A	10-06-1997
		US 5231975 A	03-08-1993

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K9/70 A61M37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 767 402 A (KOST JOSEPH ET AL) 30. August 1988 (1988-08-30)	1-14, 17-36, 50
Y	Spalte 4, Zeile 12 - Spalte 5, Zeile 41	15
A	Spalte 6; Beispiel 2 Seite 7, Zeile 59 - Seite 8, Zeile 28 Ansprüche 1-8, 12 Abbildungen 3-5	37-49
X	WO 90 01971 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 8. März 1990 (1990-03-08) Ansprüche 10, 12, 13, 15, 18	38, 39, 46-49

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

³ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Februar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Müller, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SHOZO MIYAZAKI ET AL: "EXTERNAL CONTROL OF DRUG RELEASE AND PENETRATION. VI. ENHANCING EFFECT OF ULTRASOUND ON THE TRANSDERMAL ABSORPTION OF INDOMETHACIN FROM AN OINTMENT IN RATS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, Bd. 40, Nr. 10, 1. Oktober 1992 (1992-10-01), Seiten 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363 Seite 2826 -Seite 2827 Seite 2828, Zeile 38 -Seite 2829, Zeile 60 ----	15
P, X	WO 99 39763 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 12. August 1999 (1999-08-12) Seite 15, Zeile 7 - Zeile 21 Ansprüche 1-3, 6-8, 31, 32, 35, 37, 38 ----	38-44, 46-49
A	US 5 115 805 A (GUY RICHARD H ET AL) 26. Mai 1992 (1992-05-26) Spalte 4, Zeile 32 -Spalte 8, Zeile 16 Seite 3, Zeile 35 -Seite 4, Zeile 9 -----	1-37, 50

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 99/08042

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4767402 A	30-08-1988	CA 1324051 A	09-11-1993
		EP 0275284 A	27-07-1988
		JP 1500247 T	02-02-1989
		JP 2710281 B	10-02-1998
		WO 8800001 A	14-01-1988
		US 4948587 A	14-08-1990
WO 9001971 A	08-03-1990	US 4948587 A	14-08-1990
WO 9939763 A	12-08-1999	AU 3287699 A	23-08-1999
US 5115805 A	26-05-1992	AT 148001 T	15-02-1997
		AU 656519 B	09-02-1995
		AU 7488391 A	18-09-1991
		CA 2075624 A, C	24-08-1991
		CA 2196746 A	24-08-1991
		DE 69124365 D	06-03-1997
		DE 69124365 T	28-05-1997
		EP 0515566 A	02-12-1992
		EP 0736305 A	09-10-1996
		ES 2097206 T	01-04-1997
		FI 923743 A	20-08-1992
		JP 2695986 B	14-01-1998
		JP 6501855 T	03-03-1994
		NO 923254 A	19-08-1992
		NZ 237197 A	24-04-1997
		PT 96856 A	29-11-1991
		WO 9112772 A	05-09-1991
		US 5323769 A	28-06-1994
		US 5636632 A	10-06-1997
		US 5231975 A	03-08-1993

THIS PAGE BLANK (USPTO)